

Linee Guida SISA relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'incidenza della malattia coronarica, e soprattutto la mortalità associata a questa condizione, sono diminuite in Europa ed in Italia nel corso degli ultimi decenni se considerate in rapporto all'età di insorgenza: ciononostante, il numero totale degli eventi coronarici osservati è aumentato in assoluto, anche a causa dell'invecchiamento della popolazione. La malattia coronarica e le sue complicanze rimangono quindi la causa principale di mortalità e un'importante determinante di morbilità e disabilità nelle popolazioni occidentali.

Tra i fattori di rischio della malattia coronarica, molta enfasi è stata data, soprattutto recentemente, alle iperlipoproteinemie ed al loro controllo dietetico o farmacologico. Questa situazione riflette soprattutto la pubblicazione di una nutrita serie di studi controllati di intervento su alcuni parametri lipidici di rischio (soprattutto, elevati livelli della colesterolemia LDL e bassi livelli della colesterolemia HDL).

Questo documento si propone di riassumere ed aggiornare le molteplici indicazioni oggi disponibili, e di adattarle alla realtà del nostro Paese. Esso è diretto a tutti i medici che svolgono la propria attività sul territorio o in ospedale, compresi lo specialista cardiologo e quanti operano nel campo della prevenzione.

Verranno analizzati, in dettaglio, i seguenti punti:

- a- Importanza delle dislipidemie e del loro controllo in prevenzione
- b- Strategie di controllo delle dislipidemie
- c- Stima del Rischio Cardiovascolare Globale ed identificazione dei soggetti da trattare
- d- Definizione degli obiettivi terapeutici del trattamento
- e- Stile di vita suggerito ed impiego di farmaci
- f- La sindrome plurimetabolica ed il suo controllo clinico
- g- Popolazioni specifiche (anziani, donne in menopausa, giovani ed adulti < 30 anni)
- h- Il controllo degli altri fattori di rischio

Importanza del controllo delle dislipidemie in prevenzione

L'importanza delle alterazioni della lipidemia nello sviluppo dell'aterosclerosi è sottolineata da studi di varia natura.

I dati epidemiologici oggi disponibili indicano che:

- 1) L'ipercolesterolemia, ed in particolare l'aumento della colesterolemia LDL, è un fattore di rischio potente e indipendente di malattia coronarica;
- 2) Elevati livelli di colesterolemia totale e LDL e ridotti livelli di colesterolemia HDL si associano anche, seppure con una relazione meno marcata, ad un eccesso di morbilità e mortalità per patologie cerebrovascolari, e di mortalità per tutte le cause;
- 3) Elevati livelli di trigliceridi (oltre 150-200 mg/dL) rappresentano anch'essi un fattore di rischio coronarico, specialmente se si accompagnano ad una ridotta colesterolemia HDL (<40 mg/dL) o nell'ambito della cosiddetta "sindrome plurimetabolica";
- 4) Ridotti livelli plasmatici di colesterolo, anche sensibilmente inferiori a quelli prevalenti nel nostro Paese, non si associano causalmente a un eccesso di mortalità per tumori o per altre patologie.

Gli studi di intervento, per converso, hanno documentato come la riduzione della colesterolemia LDL e, sebbene con minori evidenze, l'aumento della colesterolemia HDL e la riduzione dei trigliceridi, si associno ad una significativa riduzione della probabilità di incorrere in eventi cardiovascolari maggiori (fatali e non fatali) tra i soggetti trattati. La mortalità totale è ridotta in modo significativo dai trattamenti che riducono in maniera significativa la colesterolemia totale ed LDL.

In base al complesso di queste evidenze, esiste consenso sul fatto di considerare obiettivo primario della terapia la riduzione della colesterolemia LDL; obiettivi secondari sono l'aumento della colesterolemia HDL e la riduzione della trigliceridemia.

Strategie di controllo delle dislipidemie

Esistono almeno due strategie, complementari e non alternative, di controllo delle dislipidemie, che devono essere attivate per massimizzare la riduzione dell'incidenza della malattia coronarica e delle sue complicanze.

La strategia detta "di popolazione" mira a ridurre la colesterolemia totale media della popolazione stessa attorno a 180-200 mg/dL, suggerendo a tutti gli individui di età superiore a 2 anni di adottare abitudini alimentari ed uno stile di vita opportuno (vedi box 1). Essa prescinde dalla determinazione del profilo lipidemico nei singoli individui, ed è terreno specifico di intervento per gli amministratori locali e nazionali, i media, gli enti non governativi ecc. Parte della strategia di popolazione, ma questa volta di competenza del medico, è il suggerimento di questi principi alimentari e di stile di vita ai soggetti sani il cui profilo lipidico, ad uno screening comunque effettuato, non risulti meritevole di interventi terapeutici mirati.

La strategia individuale, di stretta pertinenza medica, presuppone invece la definizione del rischio di malattia coronarica o cardiovascolare del singolo individuo, e la conseguente attivazione, nei suoi confronti, di interventi mirati di natura dietetica, di stile di vita e ove opportuno di natura farmacoterapeutica. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio, preliminare a questo approccio strategico, va effettuata attraverso la stima della probabilità

del soggetto di incorrere, nei dieci anni successivi, in un evento coronarico o cardiovascolare maggiore. Preliminare agli interventi di carattere individuale è il dosaggio delle tre principali frazioni lipidiche plasmatiche (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi), che va effettuato in tutti i soggetti per i quali esista il sospetto di un elevato rischio cardiovascolare. Dai parametri ricordati può essere calcolato, secondo la formula di Friedewald, la colesterolemia LDL ($LDLc = Col. Tot - HDLc - TG/5$) qualora la trigliceridemia non ecceda i 400-500 mg/dL. Determinazioni dirette della colesterolemia LDL sono oggi tecnicamente possibili, e numerosi laboratori clinici hanno iniziato ad impiegare tali metodiche: il loro uso, a tutt'oggi, presenta tuttavia spesso margini di errore rilevanti.

Stima del Rischio Coronarico Globale ed identificazione dei soggetti da trattare

La ricerca epidemiologica ha da tempo messo a disposizione del mondo clinico strumenti per la stima del rischio coronarico o cardiovascolare globale, basati su dati ottenuti dall'osservazione prolungata nel tempo di coorti di soggetti. Questi strumenti ("algoritmi di rischio") permettono di stimare, in base al valore di alcuni parametri in genere di agevole raccolta (essenzialmente sesso, età, valore della colesterolemia totale ed HDL, pressione arteriosa sistolica, fumo di sigaretta e presenza o assenza di diabete; in alcuni casi anche IMC e familiarità per malattia coronarica precoce) la probabilità di malattia coronarica o cardiovascolare nei dieci anni successivi.

La maggior parte delle linee guida ad oggi pubblicate suggerisce di impiegare, per la stima del rischio, l'algoritmo desunto dallo studio di Framingham. E' noto che tale algoritmo tende a sovrastimare l'incidenza degli eventi di interesse nella popolazione italiana; esso permette tuttavia di identificare correttamente i soggetti a maggiore rischio, candidati ad un trattamento preventivo. Per tale motivo, ma anche per omogeneità nei riguardi di indicazioni internazionali largamente condivise, ed in attesa di algoritmi sviluppati su coorti costituite in tempi relativamente recenti nel nostro Paese, si suggerisce di continuare ad adottare l'algoritmo di Framingham per la stima del rischio coronarico.

L'uso di tale strumento (da preferirsi alle carte del rischio sviluppate a partire dallo stesso algoritmo) permette di classificare i pazienti in prevenzione primaria in tre gruppi: ad alto rischio (RC secondo Framingham $\geq 20\%$ in 10 anni), a rischio intermedio (RC secondo Framingham = 10-20% in 10 anni), ed a basso rischio (RC secondo Framingham $< 10\%$ in 10 anni).

I soggetti con malattia vascolare sintomatica (CHD, PVD, CVD, AAA) o portatori di alcune dislipidemie su base genetica (Ipercolesterolemia Familiare, Dislipidemia Familiare Combinata, Iperlipidemia di tipo III secondo Fredrickson), che verranno analizzate in uno specifico capitolo di queste linee guida, vanno classificati automaticamente, senza utilizzare l'algoritmo di rischio, nel gruppo ad alto rischio.

Definizione degli obiettivi terapeutici del trattamento

Gli interventi sulla lipidemia di riconosciuta efficacia ai fini della prevenzione cardiovascolare sono, come si ricordava, la riduzione della colesterolemia totale ed LDL, e l'aumento dei valori della colesterolemia HDL quando essi siano al di sotto della norma.

Gli interventi di correzione della colesterolemia totale ed LDL vanno graduati in base al profilo di rischio del paziente.

I valori obiettivo, espressi preferibilmente in termini di colesterolemia LDL, sono indicati nella tabella 1. Gli obiettivi surrogati, espressi in termini di colesterolemia totale, sono indicati nella tabella 2.

L'obiettivo terapeutico per la colesterolemia HDL è fissato a 40 mg/dL. Per quanto concerne la trigliceridemia, è più difficile stabilire obiettivi terapeutici ben definiti, per l'assenza di chiare indicazioni desumibili da studi randomizzati di intervento; la classificazione della trigliceridemia mostrata nella tabella 3 indica come esista un'area di indeterminazione, compresa tra 150 e 200 mg/dL, all'interno della quale, con ogni probabilità, sia l'utilità dell'intervento correttivo, sia la sua intensità, vanno decisi in base alla situazione degli altri parametri lipidici (in particolare HDL colesterolo, LDL colesterolo, eventualmente la presenza di LDL piccole e dense).

Ragionevole appare, a questo proposito, la decisione del panel dell'ATP-III di utilizzare la colesterolemia non-HDL, come parametro di riferimento ai fini decisionali, in caso di trigliceridemia compensa tra 150 e 200 mg/dL (tabella 4). Resta indicato il limite dei 200 mg/dL come indicazione all'intervento dietetico o farmacologico.

Un intervento di correzione dello stile di vita e dell'alimentazione va implementato ogniqualvolta la colesterolemia totale o LDL, la trigliceridemia o la colesterolemia HDL siano, rispettivamente, al di sopra o al di sotto del valore obiettivo definito nel soggetto o nel paziente considerato. Un trattamento farmacologico va attivato quando, dopo un adeguato test dietetico e di correzione dello stile di vita, la colesterolemia LDL o non-HDL ecceda di almeno 30 mg/dL il pertinente valore obiettivo.

Dislipidemie di carattere familiare

Sono relativamente frequenti, nella popolazione italiana, alterazioni a carattere familiare del metabolismo lipidico cui si associa un costante e significativo aumento del rischio cardiovascolare. Le forme più rilevanti, da questo punto di vista, sono la iperlipidemia di tipo III secondo Fredrickson, l' ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH), caratterizzata da un deficit parziale di espressione di recettori funzionali per l'apo-B o, in una meno frequente forma variante, da alterazioni strutturali dell'apo-B che ne condizionano una meno efficace interazione con recettori normalmente funzionanti, e la dislipidemia familiare combinata (FCH), nettamente più frequente, caratterizzata da un fenotipo iperlipidemico variabile, e probabilmente dovuto ad un eccesso di sintesi di apo-B.

Tutte queste forme, i cui criteri diagnostici sono definiti in appendice, comportano un rilevante aumento della probabilità di incorrere in un evento coronarico prematuro: in genere, nei gruppi familiari affetti, l'infarto miocardico o la morte improvvisa sono infatti presenti in largo eccesso rispetto alla popolazione generale. Tale maggiore rischio è probabilmente dovuto alla precoce esposizione dei soggetti portatori alla dislipidemia (che nella FH è diagnosticabile già in età pediatrica) ed alla sua frequente severità.

Nelle dislipidemie familiari l'approccio terapeutico è necessariamente aggressivo, essendo l'obiettivo terapeutico, come in altre patologie metaboliche analoghe, la normalizzazione della lipidemia. Queste forme possono giovare, sia nella fase di inquadramento che di gestione clinica, della competenza di strutture specializzate, ed in particolare della rete dei Centri per la prevenzione delle malattie dismetaboliche e dell'aterosclerosi .

Stile alimentare suggerito ed impiego di farmaci

Lo stile alimentare da suggerire ai soggetti la cui colesterolemia LDL ecceda il valore obiettivo, definito in base alla sua classe di rischio, è analogo a quello descritto per la strategia di popolazione (box 1).

In presenza di ipertrigliceridemia, particolare attenzione andrà posta al controllo dell'apporto degli zuccheri semplici (box 2).

In presenza di bassi valori del colesterolo HDL andrà adottato uno schema dietetico equilibrato, non marcatamente ipolipidico (la restrizione dei lipidi alimentari si associa in genere ad un'ulteriore riduzione del valore del colesterolo HDL stesso), che preveda per quanto possibile una totale abolizione dei grassi trans (box 3), il ripristino di un peso corporeo nella norma, se in eccesso, il consumo, quando non sussistano controindicazioni, di dosi moderate di bevande alcoliche (pari a non più di 40 g/die nell'uomo e di 30 g/die nella donna). In questi soggetti andrà anche promossa l'attività fisica e sottolineata l'esigenza di abolire il fumo di sigaretta se presente.

Qualora la colesterolemia LDL, dopo 8-12 settimane di correzione dietetica, sia superiore all'obiettivo terapeutico di almeno 30 mg/dL, deve essere iniziata una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante. Nei soggetti con storia di malattia coronarica acuta recente, tale intervento può invece essere utilmente anticipato. Il suo ritardo di attivazione, infatti, si traduce in una minore probabilità di efficace trattamento a distanza. La terapia instaurata va mantenuta nel tempo, aggiustando il dosaggio a seconda della risposta terapeutica e delle eventuali modificazioni dello stile di vita che possano instaurarsi.

I farmaci di prima scelta, a questo proposito, sono gli inibitori dell'HMG-CoA Reduttasi (statine). Questi farmaci sono in grado, in monoterapia, di ridurre la colesterolemia LDL del 25-45% circa. Al raddoppio del loro dosaggio consegue generalmente un aumento dell'effetto sulla colesterolemia LDL pari al 5-7% circa.

Le resine a scambio ionico possono rappresentare un complemento terapeutico, in soggetti selezionati, per amplificare la risposta ipocolesterolemizzante senza aumentare il dosaggio durante il trattamento con statine. Esse rappresentano il farmaco di prima scelta negli adolescenti e nei bambini, e nelle donne in età fertile non in trattamento anticoncezionale (vedi oltre).

I fibrati possono rappresentare un complemento alla terapia con statine qualora la trigliceridemia, nonostante il trattamento istituito, si mantenga elevata. L'associazione tra fibrati e statine deve essere condotta in modo attento, considerando l'aumentato rischio di effetti collaterali (danno epatico, rabdomiolisi) ed adottando quindi gli opportuni interventi di natura diagnostica e preventiva (box 4).

Indicazione alla monoterapia con fibrati sono invece le ipertrigliceridemie gravi, cui si associa un elevato rischio di pancreatite, e nelle quali la trigliceridemia va ridotta almeno al di sotto dei 500 mg/dL, e le condizioni di isolata riduzione della colesterolemia HDL in soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato (studio VA-HIT).

Gli acidi grassi omega-3 posseggono, ad alti dosaggi (2-3 grammi/die) una azione ipotrigliceridemizzante di ampiezza da media a moderata, in assenza di effetti costanti e significativi sulla colesterolemia LDL o HDL. Il loro impiego in clinica attualmente punta peraltro più a sfruttarne gli effetti di riduzione della morte improvvisa (studio GISSI-Prevenzione). Possono comunque essere associati alle statine per potenziarne l'effetto ipotrigliceridemizzante.

La sindrome metabolica ed il suo controllo clinico

La frequente associazione di obesità, ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia, ridotte HDL, LDL piccole e dense), ipertensione, iperuricemia e stati protrombotici/infiammatori, riconosce nell'iperinsulinemia un momento patogenetico unificante. Tale sindrome "plurimetabolica" si associa ad un rischio elevato di complicanze vascolari ed il suo trattamento costituisce un obiettivo particolarmente rilevante. La diagnosi di questa sindrome può essere posta, sul piano operativo, quando si identifichino, in un soggetto, 3 o più delle condizioni riportate in tabella:

Fattore di rischio	livello di definizione
Glicemia a digiuno OGTT	110–126 mg/dL patologica
Obesità addominale Uomo Donna	> 102 cm > 88 cm
Trigliceridi o HDL colesterolo	≥ 150 mg/dL ≤ 40 mg/dL
Pressione arteriosa	≥ 130/85 mmHg
Uricemia	> 7 mg/dL

Nonostante divergenze ancora esistenti, è stato proposto che l'alterata glicemia a digiuno (IFG, 110-126 mg/dl) o la ridotta tolleranza glucidica al carico orale di glucosio (IGT, glicemia 2 ore post carico di 140-200 mg/dl), espressione di insulino-resistenza, debbano rappresentare un elemento cardine della sindrome stessa, mentre i due o più fattori addizionali possano essere individuati tra i rimanenti sopra indicati. Una misura diretta dell'insulino-resistenza (es. insulinemia), di parametri proinfiammatori (es. proteina C-reattiva HS) o protrombotici (fibrinogeno o PAI-1) non parrebbe invece consigliabile routinariamente per la definizione clinica della sindrome. Analogamente il soggetto diabetico tipo 2, che pure può configurare la massima espressione della sindrome e ad essa va assimilato, dovrebbe essere considerato separatamente per non generare confusione terminologica.

Da un punto di vista epidemiologico la prevalenza della sindrome plurimetabolica tende ad aumentare, e ciò pare opporsi alla riduzione del rischio cardiovascolare ottenibile controllando i livelli di colesterolo LDL. Inoltre essa si associa al fumo di sigaretta, risultandone potenziata e favorendo la comparsa di coronaropatia precoce.

La terapia della sindrome deve essere rivolta a modificare lo stile di vita attraverso un incremento dell'esercizio fisico, dieta idonea (box 2) e calo ponderale nelle persone obese o in sovrappeso. Ciò sembra agire direttamente sulla fisiopatologia della sindrome, riducendo principalmente l'insulino-resistenza che ne sta alla base. Anche alcuni farmaci si sono mostrati potenzialmente attivi in questa direzione (soprattutto biguanidi e tiazolidindioni) ma il loro ruolo non è ancora ben definito.

Una seconda strategia terapeutica si affianca alla precedente ed è volta al trattamento farmacologico dei fattori di rischio individuali della sindrome: in particolare appare associato il

beneficio ottenibile dal trattamento anti-ipertensivo, ipolipemizzante (attraverso statine e/o fibrati) ed antitrombotico.

Popolazioni specifiche (anziani, donne in menopausa, giovani ed adulti < 30 anni)

Nell'anziano in prevenzione secondaria o ad alto rischio (HPS) il trattamento ipocolesterolemizzante con statine è efficace nel ridurre il rischio coronarico. Non esiste, in questi soggetti, alcun limite ragionevole di età alla terapia, tranne che in condizioni di evidente limitazione della speranza di vita. Non esistono invece dati affidabili, desumibili da studi di intervento, relativi al trattamento ipocolesterolemizzante in soggetti di età oltre i 70 anni, in prevenzione primaria, a rischio non elevato; la selezione di soggetti con segni preclinici di aterosclerosi (ad es. uno spessore elevato della parete carotidea) può permettere di selezionare, tra questi individui, quelli meritevoli di trattamento farmacologico.

Per quanto concerne le donne in menopausa, va sottolineato che gli studi più recenti hanno escluso la possibilità che il trattamento sostitutivo con Estrogeni o Estroprogestinici sia in grado di ridurre il rischio coronarico, anche se questo trattamento sembra in grado di influenzare favorevolmente il profilo lipidico. La donna in menopausa, pertanto, necessita di un'adeguata attenzione al controllo del suo rischio cardiovascolare, basato sulla stima dello stesso secondo le procedure e gli interventi prima ricordati. Va anche sottolineato che le osservazioni sul territorio indicano un sostanziale sotto-trattamento del fattore di rischio colesterolo nelle donne coronaropatiche: un atteggiamento non giustificato dai risultati dei trials di intervento disponibili.

Nei bambini e negli adolescenti, la ricerca di valori non desiderabili di colesterolemia è giustificata, quale screening opportunistico, nelle circostanze in cui vengano eseguiti prelievi di sangue per altri motivi (occasionalmente o sistematici), o quando genitori e nonni abbiano sofferto di eventi cardiovascolari in età precoce o siano portatori di iperlipoproteinemie su base genetica. I valori desiderabili di colesterolemia totale e colesterolemia-LDL sono inferiori, rispettivamente, a 170 e 110 mg/dL. Il trattamento farmacologico nel bambino e nell'adolescente va considerato solo in casi molto selezionati (essenzialmente forme di dislipidemia su base familiare, con colesterolemia LDL >170 mg/dL), con inizio in età scolare. In questi casi, il trattamento con resine (ben tollerate nelle nuove formulazioni) è di prima scelta.

Il controllo degli altri fattori di rischio coronarici

Va sottolineato che anche se sono numerosi i fattori di rischio che possono permettere di stimare con buona accuratezza la probabilità di malattia cardiovascolare, e quindi di contribuire alla classificazione del paziente nella pertinente categoria di rischio, nettamente meno numerosi sono i fattori di rischio per i quali esistono evidenze significative, desunte da studi di intervento, che mostrano come il controllo del fattore di rischio stesso si associ effettivamente ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari futuri. Tale evidenza, attualmente, sussiste per il controllo delle dislipidemie, dell'ipertensione, del fumo di sigaretta, della malattia diabetica. Evidenze meno strutturate, ma comunque convincenti, esistono anche a favore del controllo del sovrappeso e dell'inattività fisica. Il trattamento combinato di questi parametri, quando alterati, permette di massimizzare la riduzione teorica del rischio cardiovascolare. Non esistono allo stato evidenze cliniche o sperimentali che suggeriscano di trattare altri fattori di rischio con obiettivi di prevenzione cardiovascolare.

box 1

La quota di calorie da grassi deve ammontare al 25-35% del totale; quella da grassi saturi deve essere inferiore al 7%; quella da polinsaturi non superiore al 10%, tenendo presente che un'importante proporzione di questi può derivare dal pesce; la restante parte della quota lipidica (10-20%) deve essere rappresentata da grassi monoinsaturi (ad esempio, dagli oli extravergine di oliva). L'apporto di acidi grassi trans va minimizzato; l'assunzione giornaliera di colesterolo con gli alimenti non dovrà superare i 200 mg/die negli adulti ed i 100 mg per 1.000 calorie/die nei bambini. Va inoltre ridotto il peso corporeo eventualmente in eccesso, diminuendo l'apporto calorico e incrementando l'attività fisica.

box 2

In presenza di ipertrigliceridemia un'eccessiva riduzione della quota di lipidi nella dieta è inutile. E' invece opportuno incrementare la quota di acidi grassi omega-3 di origine marina (pesce), limitare il consumo di zuccheri semplici (inclusa la frutta, specie quella autunnale o esotica), preferire amidi a basso indice glicemico (pasta, pane integrale) rispetto gli amidi ad elevato indice glicemico (riso, patate). Anche l'apporto di alcool andrà grandemente limitato o abolito. Anche in questo caso è invece importante ridurre il peso corporeo, eventualmente in eccesso, diminuendo l'apporto calorico in modo bilanciato, e ridurre l'apporto dietetico di sodio in caso di coesistente ipertensione arteriosa. Molto importante è anche incrementare l'attività fisica.

box 3

Alimenti con significativo contenuto di acidi grassi trans: margarine dure in panetto, shortenings e pasticceria di bassa qualità, tutti i prodotti nella cui composizione appare la dizione "grassi vegetali idrogenati".

box 4

Principali esami biochimici utili per il monitoraggio della sicurezza d'uso delle statine e delle loro associazioni farmacologiche: GOT, GPT, CPK (all'inizio ogni tre mesi, dopo un anno di trattamento ogni sei mesi).

Principali condizioni che aumentano il rischio di rabdomiolisi: magrezza, età avanzata, sesso femminile, ecc. ecc., somministrazione contemporanea di farmaci che inibiscono il citocromo P450 (specie il CYP 3A4) o del Gemfibrozil.

Tabella 1: valori obiettivo della colesterolemia LDL

Classe di rischio	Obiettivo	Int. dietetico	Int. farmacol.
Alto (CHD equival. o RA > 20% in 10 anni)	100 mg/dL	> 100 mg/dL	> 130 mg/dL
Intermedio (RA = 10-20% in 10 anni)	130 mg/dL	> 130 mg/dL	> 160 mg/dL
Basso (RA < 10% in 10 anni)	160 mg/dL	> 160 mg/dL	> 190 mg/dL

Tabella 2: valori obiettivo surrogati della colesterolemia totale

Classe di rischio	Obiettivo	Int. dietetico	Int. farmacol.
Alto (CHD equival. o RA > 20% in 10 anni)	160 mg/dL	> 160 mg/dL	> 200 mg/dL
Intermedio (RA = 10-20% in 10 anni)	200 mg/dL	> 200 mg/dL	> 240 mg/dL
Basso (RA < 10% in 10 anni)	240 mg/dL	> 240 mg/dL	> 280 mg/dL

Tabella 3: classificazione dei valori della trigliceridemia

Valori normali: < 150 mg/dL
 Valori "borderline": 150-200 mg/dL
 Valori elevati: > 200 mg/dL

Tabella 4: valori obiettivo della colesterolemia non-HDL

Classe di rischio	Obiettivo	Int. dietetico	Int. farmacol.
Alto (CHD equival. o RA > 20% in 10 anni)	130 mg/dL	> 130 mg/dL	> 160 mg/dL
Intermedio (RA = 10-20% in 10 anni)	160 mg/dL	> 160 mg/dL	> 190 mg/dL
Basso (RA < 10% in 10 anni)	190 mg/dL	> 190 mg/dL	> 220 mg/dL

Appendice: CRITERI DIAGNOSTICI DELLE PRINCIPALI IPERLIPIDEMIE FAMILIARI

Dislipidemia di tipo III secondo Fredrickson

Esordio dopo i 20 anni, aumento di CT e TG della stessa entità, xantomi cutanei (palmari, tuberosi), associazione con: ipotiroidismo, diabete, obesità. Presenza del genotipo omozigote dell'Apo E (E2/2). Presenza di aterosclerosi precoce.

Ipercolesterolemia Familiare (FH)

La diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare (Familial Hypercholesterolemia, o FH) è certa quando siano presenti valori del colesterolo totale o LDL superiori al 95° percentile, e quindi valori del Colesterolo totale superiori a 260 mg/dL (in età < 16 anni) o a 290 mg/dL (in età > 16 anni) o di colesterolo LDL > 190 mg/dL, associati alla presenza di xantomi tendinei (per lo più al dorso delle mani o al tendine di Achille) nello stesso paziente o nei parenti di I o II grado.

La diagnosi è invece possibile quando agli stessi valori di colesterolo si associ una anamnesi familiare di IMA in età < 50 anni o il reperto dei valori di colesterolo prima ricordati in parenti di I o di II grado del probando.

Bisogna, però, considerare che solo 4/100 soggetti con i valori di colesterolo indicati hanno in realtà una FH. Si stima, infatti, che la forma omozigote di questa malattia abbia una prevalenza di 1 caso su 1.000.000 di soggetti e che la forma eterozigote abbia un'incidenza di 1 caso su 500 soggetti.

Iperlipidemia Familiare Combinata (FCH)

La Iperlipidemia Familiare Combinata (Familial Combined Hyperlipidemia, o FCH) è definita come un disordine caratterizzato da un incremento della colesterolemia e/o della trigliceridemia in soggetti appartenenti alla stessa famiglia. E' associata a variabilità intaindividuale e intrafamiliare del fenotipo lipidico, ed è stata di recente classificata come la più importante causa metabolica conosciuta di aterosclerosi prematura.

I criteri diagnostici suggeriti (Nutr Metab Cardiovasc Dis 1999; 9:304-311) sono i seguenti:

Valutazione della variabilità fenotipica:

- documentazione della variabilità fenotipica intrafamiliare, escluse le famiglie in cui diversi soggetti hanno solo il fenotipo IIa o solo il fenotipo IV

o

- documentazione della variabilità fenotipica intraindividuale in un intervallo di tempo

La variabilità fenotipica può anche portare ad un pattern normolipidemico.

INSIEME A:

- esclusione delle iperlipidemie secondarie, da interferenza farmacologica e degli abusi alimentari (tra le forme secondarie non va considerato il diabete mellito compensato poichè la FCH può essere complicata dal diabete). In questi pazienti il quadro clinico sembra indicare una sindrome plurimetabolica, a volte non distinguibile dalla FCH.

- **documentazione di CHD prematura e/o di complicanze gravi dell'aterosclerosi.**

In tutti i casi descritti al punto precedente e soprattutto in pazienti con il fenotipo II b e senza dati sulla famiglia, la presenza di una delle seguenti condizioni costituisce un criterio addizionale:

Nel probando:

- Procedure di rivascolarizzazione chirurgica;
- Pregresso accidente cerebro-vascolare e/o arteriopatia obliterante degli arti inferiori;
- Pregresso episodio di CHD

In un familiare di primo grado:

- CHD prematura (M < 60; F < 65)

- gravi lesioni aterosclerotiche in un distretto arterioso documentate ultrasonograficamente o angiograficamente

- Bassi livelli di HDL colesterolo (nel Maschio: < 35 mg/dL; nella Femmina < 40 mg/dL).

La presenza di livelli elevati di apo B (> 130 mg/dl) o con un rapporto LDLcolesterolo/LDL apo B ridotto (<1,3), particolarmente in pazienti con ipertrigliceridemia o in presenza di fenotipo normale, potrebbe rappresentare un criterio diagnostico addizionale

Per il prelievo il paziente deve osservare le seguenti norme:

- Sospendere la eventuale terapia ipolipemizzante per almeno 4-6 settimane

- Seguire la dieta usuale e osservare 12 ore di digiuno prima del prelievo

Le analisi andrebbero effettuate 3-4 volte in 6 mesi

La prevalenza è diversa nelle varie casistiche descritte, variando da 0,5 a 2%.